

Inflammation as orchestrator of cardiac disease progression

Citation for published version (APA):

Derks, W. (2016). *Inflammation as orchestrator of cardiac disease progression*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. <https://doi.org/10.26481/dis.20160603wd>

Document status and date:

Published: 01/01/2016

DOI:

[10.26481/dis.20160603wd](https://doi.org/10.26481/dis.20160603wd)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Valorization

Relevance

Heart failure (HF) is the end stage of many cardiovascular diseases. It is accompanied by severe symptoms that decrease the patients' quality of life. Half of the patients diagnosed with HF die within five years. Patient numbers have increased in the recent years, mainly because of the aging population and the increasing number of people with obesity. At this time, a targeted therapy or treatment with drugs is still lacking, therefore, the development of novel treatment strategies is an absolute necessity. For this, a better understanding of the pathology of this disease is crucial and that is exactly what the research described in this thesis has focused on.

In recent years it has become increasingly evident that HF is associated with increased inflammation in the heart, and there is increasing evidence that inflammatory factors play an active role in the pathology of many cardiovascular diseases. We have provided clues for the development of new drugs that interfere with the inflammatory response of the heart. In particular, we have shown that the CD40 receptor and its binding partners offer interesting opportunities for this and we could identify microRNAs with important roles in the pathology of HF.

We have also shown that inflammation plays a major role in the development of cardiac hypertrophy and demonstrated that severe acute inflammation interferes with the metabolism of the cardiomyocytes.

Target groups

The research described in this thesis can be of use for different groups outside the academic world. The identification of microRNAs as potential targets could be used to develop drugs for HF therapy by the pharmaceutical industry. In addition, the method of selection of microRNAs that we developed in chapter five can be applied more widely and possibly microRNAs can be selected for further *in vivo* studies based on our data. The microRNA research field grows rapidly and the delivery of microRNA mimics now offers exciting therapeutic possibilities. However, it is important to map the precise effects of all these microRNAs, including all of the pathophysiological processes taking place in the failing heart as we did here.

The results generated in this thesis are only of indirect value to patients. Despite the fact that many of the findings in this thesis point to a role of inflammation in HF it is difficult to translate these results into medical practice. Because the animal models used do not directly represent the clinical practice additional translational research approaches must be initiated.

Activities, Products & Innovation

Several of the microRNAs identified by us *in vitro* or *in silico* could be used for the development of new drugs for HF therapy. The results of the screen can be used outside the cardiology field. For example, to study muscle growth or fibrosis in other organs such as kidney or lung. Our methodology of microRNA identification through network analysis can be applied in a much wider context. Therefore, we have made the source of our methodology publicly available. Direct translation of our results into products is difficult to predict at this time. We do offer our expertise in setting up a network analysis based on a meta-analysis.

Planning & Realisation

Several difficulties could arise in the process of developing medicines based on microRNAs. Delivery of microRNA mimics in vivo remains difficult and the many target gens make side effects difficult to predict. Indeed, despite many attempts, there are very few successful microRNA based drugs developed so far. Other results we have obtained are simply too far removed from direct application. One possible problem is that the steps that are required to get our results closer to the clinical practice cannot be put in action because it requires big investments.

Valorisatie

Relevantie

Hartfalen is het eindstadium van vele cardiovasculaire aandoeningen. De ernstige symptomen zorgen ervoor dat patiënten een verminderde kwaliteit van leven ervaren. Bijna de helft van de mensen met de diagnose ernstig hartfalen sterft binnen vijf jaar. Het aantal mensen dat lijdt aan hartfalen neemt de laatste jaren toe. Dit komt onder meer door de vergrijzende bevolking en door een toename van het aantal mensen met een ongezonde levensstijl, waaronder zwaarlijvigheid. Op dit moment ontbreekt voor hartfalen een gerichte therapie of behandeling met medicijnen, waardoor het ontwikkelen van nieuwe behandelingsstrategieën hoogst wenselijk is. Hiervoor is een beter begrip van de pathologie van dit syndroom cruciaal en dat is dan ook waar het onderzoek beschreven in dit proefschrift op gericht is.

De laatste jaren is het steeds duidelijker geworden dat hartfalen gepaard gaat met een verhoogde aanwezigheid van ontstekingsfactoren in het hart. Ook komt er steeds meer bewijs dat deze ontstekingsfactoren een actieve rol spelen in de pathologie van de vele cardiovasculaire aandoeningen die uiteindelijk tot hartfalen kunnen leiden. Met het onderzoek beschreven in dit proefschrift hebben we nieuwe aanknopingspunten geleverd voor het ontwikkelen van medicijnen die ingrijpen in de werking van deze ontstekingsmechanismen. We laten onder meer zien dat de CD40 receptor en de bijbehorende signaaleiwitten een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van cardiale hypertrofie, suggererend dat deze eiwitten wellicht goede aangrijpingspunten voor therapie bieden. Daarnaast hebben we verschillende microRNAs kunnen identificeren die een belangrijke rol hebben in de pathologische processen die een rol spelen bij het ontstaan van hartfalen. Ook laten we zien dat hevige acute ontstekingen het metabolisme van de hartspeer flink kunnen verstoren. Deze kennis is erg waardevol bij de ontwikkeling van nieuwe medicijnen tegen hartfalen.

Doelgroepen

De onderzoeksresultaten beschreven in dit proefschrift kunnen van betekenis zijn voor verschillende groepen buiten de academische wetenschap. De door ons geïdentificeerde microRNAs hebben potentie als medicijnen voor de behandeling van hartfalen. Dit is in eerste instantie interessant voor de farmaceutische industrie. Deze microRNAs kunnen worden gebruikt voor verder in vivo onderzoek, de medicijnen die daar dan hopelijk uit voort komen zijn uiteraard in het belang van de patiënten.

Het microRNA onderzoeksveld neemt snel in grootte toe en het nabootsen van microRNAs met zogenaamde mimics biedt inmiddels interessante therapeutische mogelijkheden. Daarom is het belangrijk om van alle interessante microRNAs de precieze effecten in kaart te brengen, ook op alle relevante pathofysiologische processen, zodat eventuele bijwerkingen beter kunnen worden ingeschat. Door de rol van microRNAs in verschillende pathofysiologische processen tegelijk te bestuderen hebben we hieraan bijgedragen.

Ondanks dat de vele bevindingen in dit proefschrift die op een rol van ontstekingsmechanismen in hartfalen duiden, naast de al aanwezige bewijzen, is het moeilijk om de resultaten van dit basale onderzoek op korte termijn in de medische praktijk toe te passen.

Activiteiten, Producten & Innovatie

De resultaten van de screen beschreven in Hoofdstuk 4 zijn ook relevant voor buiten de cardiologie, bijvoorbeeld in het onderzoek naar spiergroei (hypertrofie) of fibrose in andere organen zoals de nieren en longen. De door ons ontwikkelde methodologie, identificatie van microRNAs door middel van netwerkanalyse kan veel breder worden toegepast, zelfs buiten de medisch biologische wetenschap. Daarom is de broncode van onze methodologie openbaar beschikbaar gemaakt. Directe vertaling van onze resultaten in concrete producten is op dit moment lastig vorm te geven, hooguit het aanbieden van de expertise in het opzetten van een netwerkanalyse gebaseerd op een meta-analyse.

Planning & Realisatie

Eventuele risico's bij het proces van ontwikkelen van medicijnen op basis van microRNAs zijn dat het nog steeds erg lastig is om de microRNA mimics op de juiste plek in het lichaam te krijgen. Ook het feit dat microRNAs vaak vele genen tegelijk kunnen reguleren maakt de kans op ongewenste bijwerkingen groot.

Mede daardoor zijn er ondanks recente pogingen nog maar weinig succesvolle medicijnen op basis van microRNAs ontwikkeld. Andere punten uit het proefschrift staan te ver af van directe toepassing. Een mogelijk probleem is dat de stappen die nodig zijn om onze resultaten dichterbij de klinische praktijk te krijgen niet kunnen/zullen worden gezet omdat het te grote investeringen vereist.